1933

Das Verhalten des Reststickstoffspiegels im Blut nach Phosphorinjektionen

Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
medizinischen Fakultät
der
Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen.

Vorgelegt von
Wilhelm Ohnacker
aus Oppenheim.

Gießen 1933

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität zu Gießen

Referent: Privatdozent Dr. H. E. Büttner.

Buchdruckerei Ludwig Bitsch, Birkenau.

In unserer Klinik wird zur Zeit in mehreren Arbeiten das Verhalten des Rest-N-spiegels nach Injektionen verschiedener Substanzen geprüft. Anlaß zu diesen Forschungen ist das eigentümliche Verhalten der Rest-N-kurve, die Büttner[1]) bei durch Kohlenoxydgas vergifteten Menschen fand. Büttner konnte eine deutliche Erniedrigung feststellen. Er deutete diese Rest-N-Verminderung als Folge einer Oxydationshemmung durch das Kohlenoxyd. Da nach Angaben der Literatur (siehe unten) der Phosphor ebenfalls eine oxydationshemmende Wirkung entfalten soll, untersuchten wir den Rest-N-Spiegel nach Phosphorgaben.

Die Literatur über die Wirkung des Phosphors auf den Stoffwechsel ist sehr umfangreich, aber auch voller Widersprüche. Wir greifen im folgenden nur einzelne für uns wertvolle Angaben aus der Fülle des Materials heraus. Schon in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts publizieren Schultzen[2]) und Rieß[2]), daß der Phosphor ein Stoffwechselgift sei, welches die biologischen Oxydationsvorgänge hemme. Fränkel und Röhmann[3]) rechnen dem Phosphor eine blutkörperchen zerstörende Wirkung zu. Sie stützen ihre Behauptungen auf Versuche, die sie mit Hühnern anstellen. Sie übertrugen nun ohne weiteres diese Ergebnisse auf Säugetiere. Um die Wende des 19ten Jahrhunderts beweist Taussig[4]) an zahlreichen Kaninchenversuchen, daß der Phosphor keine Zerstörung der Erythrozyten hervorruft. Er findet eine normale Erythrozytenzahl, daneben aber eine deutliche Leukozytose. Nur wenige Jahre später bestreitet Hauser[5]) die oxydationshemmende Wirkung des Phosphors. Nach seiner Ansicht übt der Phosphor einen hemmenden Einfluß auf die Hippursäuresynthese in der Niere aus. Porges und Pribram[6]) veröffentlichen 1908 eine größere Arbeit über „Die Kenntnis der chemischen Vorgänge bei der Phosphorvergiftung. Sie kommen zu der Annahme, daß es sich bei der Ph.-Vergiftung nicht um Sauerstoffmangel handelt, sondern um eine mangelhafte Fähigkeit, den Sauerstoff zu verwerten. Sie kommen zu folgenden Ergebnissen: „In der Phosphorleber ist ein geringerer Teil des Stickstoffs enthalten

als in der Normalen. Die Eiweißverarmung der Ph.-Leber ist wesentlich geringer, als die Verarmung an Hexonbasen." Hiermit glauben sie die Annahme einer herabgesetzten Desamidierung durch Ph. widerlegen zu können. Rettig[7]), Frank und Isac[8]) bringen den Eiweißzerfall bei der Ph.-Vergiftung im Zusammenhang mit einer Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels. Rettig fand bei hungernden Hunden nach Ph'gaben eine außerordentliche Erhöhung des Eiweißumsatzes, er konnte aber diese Steigerung durch Kohlehydratgaben fast vollständig beheben.

Erst in den letzten Jahren bringen Nishiura und Hildebrandt anscheinend Klarheit über die Wirkung des Ph. auf den Organismus. Nishiura[9]) prüft den Einfluß kleinerer und größerer Ph.-Dosen auf den Gasstoffwechsel der Ratten. Er findet, daß geringe Ph.-Dosen (0,001—0,01 mg) eine Steigerung des Gasstoffwechsels hervorrufen. Dosen von 0,01—1,0 mg hemmen die Oxydationsprozesse. Hildebrandt und Nishiura[10]) prüfen nun in einer neuen Abhandlung die Wirkung dieser Ph.-Dosen auf hyperthyreotische Ratten. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß Ratten mit Schilddrüsenfütterung eine sehr große Empfindlichkeit gegenüber Ph. haben. Die durch Thyraden hervorgerufene Stoffwechselsteigerung wurde durch kleine Ph.-Gaben, die bei normalen Ratten eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches hervorgerufen hätten, günstig beeinflußt. Bei der Analyse des Harnstickstoffes ergab sich ebenfalls, daß der durch die Thyradenfütterung erhöhte N.-Gehalt durch Ph.-Injektion herunterging. Sie glauben sich daher zu der Annahme berechtigt, daß Phosphor nicht nur den Gasstoffwechsel, sondern auch den N.-Umsatz hyperthyreotischer Ratten einzuschränken vermag. Engel[11]) schreibt bei der chronischen Ph.-Vergiftung dem Phosphor eine hemmende Wirkung zu. Seel[12]) findet auf Grund zahlreicher Versuche an jungen Ratten weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Hildebrandt und Nishiura. Er stellt fest: „Bei länger dauernder Verabreichung kleiner Ph.-Dosen (0,00001—0,001 mg) kommt es anfänglich zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches, im Verlauf einiger Tage erfolgt jedoch eine Einschränkung desselben in geringem Maße. Größere Ph.-Dosen (0,05—1,0 mg) entfalten bereits bei einmaliger subkutaner Einverleibung toxische Eigenschaften, welche sich in einer starken Einschränkung des Sauerstoffverbrauches äußern."

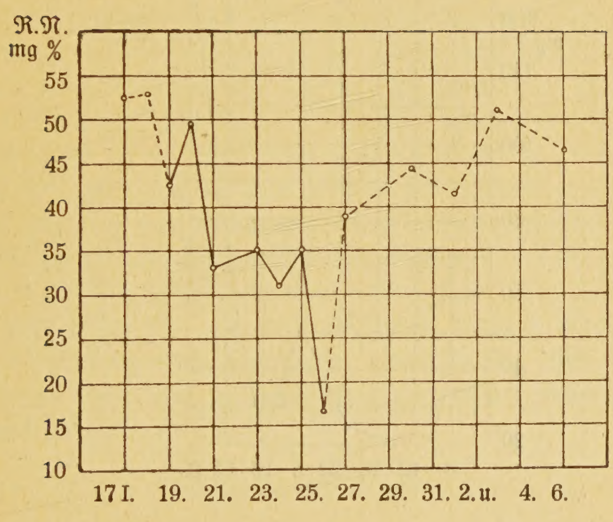
Trotz aller Widersprüche in der Literatur glauben wir uns und jedoch auf Grund der Arbeiten von Nishiura, Hildebrandt, Engel und Seel, die alle erst in den letzten 7 Jahren publiziert wurden, zu der Annahme berechtigt, daß Ph.-Gaben von über 0,01 mg die Oxydationsprozesse im Organismus hemmen.

Aus diesen eindeutigen Ergebnissen letztgenannter Autoren erscheint uns die Frage berechtigt, ob nicht auch nach Ph.-Gaben der Rest-N-Gehalt des Blutes sinkt. In der Literatur sind zwar vereinzelte Fälle von Rest-N-Erniedrigung publiziert, die aber nicht gedeutet wurden. Schon Bang[13]) untersuchte 1916 den Rest-N-Gehalt bei Ph. vergifteten Kaninchen. Zwar können wir aus dem einen seiner beiden Versuche eine ganz geringe Herabsetzung des Rest-N feststellen. Aber aus noch anzuführenden Gründen glauben wir nicht eine Paralelle mit unseren Versuchen ziehen zu können. Aus seinem Bericht geht nicht hervor, daß die Kaninchen einige Zeit vor und während der Versuche auf gleichbleibender Kost gesetzt wurden. Spielt doch in der Rest-N-Frage die Eiweißzufuhr eine bedeutende Rolle. Bang hat sehr hohe Ph.-Dosen gegeben, aber täglich nur einmal den Rest-N des Blutes bestimmt. Bang war es ja auch daran gelegen, eine Rest-N-Vermehrung infolge einer starken Leberschädigung, die ja nach seinen eigenen Angaben erst von dem 3. und 4. Tag nach der Injektion von 5,0 und 10,0 mg Phosphor auftrat, zu beweisen. 1921 prüft Glaubitz[14]) nun den Eiweißzerfall bei Vergiftungen. In einem Falle von Nirvanolvergiftung macht er im Verlaufe von 14 Tagen nur 4 Rest-N-Bestimmungen. Am 2. Tag nach der Intoxikation findet er einen Rest-N-Gehalt von 47 mg %. 3 Tage danach findet er 40 mg %, 2 Tage später 42,7 mg % und weitere 5 Tage später 25 mg %. Er mißt in dieser Arbeit dem Rest-N keine weitere Bedeutung zu und glaubt deshalb, daß der Rest-N sich an der oberen Grenze der normalen Schwankungen bewege. Wir jedoch glauben aus obigen Rest-N-Werten eine außerhalb der üblichen Schwankungen liegende Rest-N-Erniedrigung ablesen zu können. 2 Jahre später finden wir in der Literatur eine Arbeit Löwe's[15]): „Über das Verhalten des Rest-N im Blute bei der Reiztherapie". Von Interesse ist seine Feststellung, daß der Rest-N-Gehalt, von minimalen Schwankungen abgesehen, konstant bleibt. Nach Injektionen verschiedenster Substanzen (z. B. Kaseosan und Neosalvarsan) konnte er eine merkliche Rest-N-Verminderung feststellen, fand aber keine Erklärung da-

für. Aus der Literatur über Vergiftungen aller möglicher Art und besonders der Phosphorvergiftungen sehen wir, daß auf Grund der Intoxikation der Rest-N in die Höhe geht. In wenigen Versuchen aber geht der Rest-N-Erhöhung einer Rest-N-Erniedrigung voran. Dies merkwürdige Verhalten des Rest-N gibt uns Veranlassung, auf die Rest-N-Erniedrigung näher einzugehen. In 10 Kaninchenversuchen bestimmten wir deshalb den Rest-N des Blutes nach Phosphorinjektionen.

Versuchsanordnung:

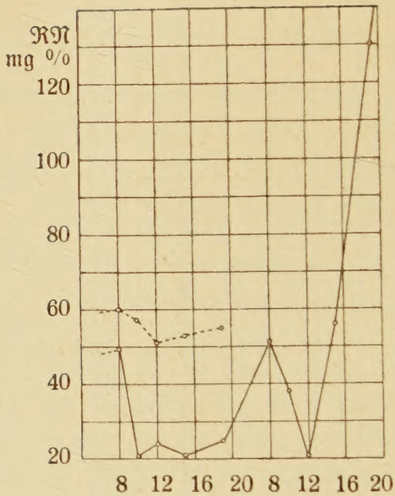
Allen Kaninchen wurde das offizinelle Phosphoröl mit Parafin verdünnt injiziert. Den ersten 6 Tieren wurde die Phosphorlösung wegen der vermeintlichen Gefahr einer Fettembolie unter die Rückenhaut gespritzt. Bei den 4 letzten Tieren injizierten wir die Ph.-Lösung intravenös, sahen aber bei keinem der Kaninchen Erscheinungen einer Fettembolie. Um Schwankungen der Rest-N-Kurven durch willkürliche Nahrungsaufnahme zu vermeiden, wurden die Versuchstiere auf gleichbleibende Rübenkost 4—5 Tage vor und während der Versuchsdauer gesetzt. Die Blutentnahmen der Kaninchen 1—6 wurden täglich um dieselbe Zeit etwa 9 Uhr vormittags gemacht. Gleichzeitig wurde ihr Gewicht bestimmt. Anschließend bekamen sie ihre gleichbleibende Rübenkost. Da Kaninchen 8—10, hohe Ph.-Dosen intravenös bekamen, bestimmten wir mehrmals täglich den Rest-N-Gehalt. Bestimmt wurde der Rest-N im Blute nach der Mikromethode nach Bang. Gleichzeitig wurden immer 3 Bestimmungen angestellt. Es ist zu beobachten, daß der Rest-N im Blute, nicht im Serum bestimmt wurde. Im Gesamtblut liegen bekanntlich die normalen Werte etwas höher. Die Bang'sche Methode wählten wir, um die Tiere durch die teilweise mehrmals täglich erfolgende Blutentnahme nicht zu erschöpfen und zu verhindern, daß etwa die Rest-N-Kurve dadurch beeinflußt werden könnte. Vor dem Beginn der eigentlichen Versuche überzeugten wir uns anhand von mehreren Probeversuchen von der Genauigkeit der Methode in unserer Versuchsanordnung, und wir stellten fest, daß bei ganz exaktem Arbeiten die Fehlerquellen soweit ausgeschaltet werden können, daß die Voraussetzungen für zuverlässige Ergebnisse gegeben sind. Der Gesamt-N wurde nach der Kjeldahl-Methode in der Modifikation der Halbmikromethode nach Pincussen bestimmt.



Kaninchen I subcutan 0,2 mg Ph. pro Kg. Körpergewicht

---- ohne Injektion

——— mit Injektion



Kaninchen VIII intravenös 10 mg Ph.

am 28. II. 2 mg Ph.
„ 1. III. 8 Uhr 5 mg u. 15 Uhr 3 mg Ph.

- - - - ohne Injektion
——— mit Injektion

Versuch I (S. Tabelle 1)

Aus der Tabelle geht hervor, daß 3 Tage vor der 1. Phosphorinjektion allmorgendlich der Rest-N des Blutes der Gesamt-N und das Gewicht bestimmt wurde. Sofort nach der 3. Blutentnahme wurde die erste Dosis in Höhe von 0,2 mg pro Kg. Körpergewicht subkutan injiziert. Diese Dosis wurde nun 6 Tage lang täglich einmal zur selben Zeit injiziert. Nach der letzten Phosphordosis wurden noch 6 weitere Rest-N-Bestimmungen gemacht. Der Rest-N-Gehalt zeigt vor der Injektion und noch während des ersten Tages nach der Injektion normale Schwankung. Nach der 2. Ph.-Gabe beginnt der Rest-N-Gehalt des Blutes zu fallen und erreicht nach der letzten Phosphorinjektion seinen tiefsten Wert von 16,5 mg %. Danach steigt er allmählich auf die normale Höhe an. Der Gesamt-N-Gehalt hat zwar, analog dem Rest-N die Tendenz, zu sinken, jedoch prozentual in viel geringerem Maße. Bemerkenswert ist eine leichte Gewichtzunahme während der Ph.-Gaben. Etwa einen Monat nach der letzten Ph.-Injektion verendete das Tier. Die Todesursache ließ sich nicht feststellen. Der mikroskopische Befund ergab für die Leber keine nennenswerte Verfettung. Sonst o. B. Für die Niere: Ganz geringe Verfettung in den Glomerulusschlingen stellenweise auch an den Harnkanälen.

Versuch II (S. Tabelle 2)

Ähnlich wie bei Tier 1 wurde der Rest-N-Gehalt des Blutes 2mal vor der ersten Injektion bestimmt. 6 Tage lang bekam es eine einmalige Dosis von 0,3 mg Phosphor pro Kg. Körpergewicht subkutan. Nach der letzten Injektion wurde noch 6mal der Rest-N-Gehalt des Blutes bestimmt. Auch hier fällt der Rest-N nach den ersten beiden Injektionen, zeigt aber nach weiteren Phosphorgaben Schwankungen, die wir im Sinne einer Rest-N-Erniedrigung nicht deuten können.

Versuch III (S. Tabelle 3)

Aus technischen Gründen konnte der Rest-N-Gehalt des Blutes bei diesem Tier nur einmal vorher bestimmt werden. Es bekam 4 Injektionen a 0,4 mg Phosphor pro Kg. Körpergewicht subkutan. Nach der letzten Injektion wurde der Rest-N-Gehalt des Blutes noch 5mal bestimmt. Auf die Phosphorgaben fällt der Rest-N deut-

lich und steigt nach Absetzen der Injektionen allmählich wieder auf normale Werte an. Der Gesamt-N zeigt normale Schwankungen. Das Gewicht bleibt ziemlich konstant.

Aus den 3 angeführten Tabellen ist ersichtlich, daß die Rest-N-Erniedrigung am deutlichsten bei der Ph.-Dosis von 0,2 mg eintrat. Es wurden deshalb nochmals 2 Kaninchen mit dieser Dosis behandelt.

Versuch IV (S. Tabelle 4)

Bei diesem Kaninchen wurden Rest-N-Bestimmungen 3 mal vor der ersten, 5 mal während der Injektionen und 5 mal post injektionem gemacht. Auch hier wieder vor den Injektionen konstante Rest-N-Werte, die aber auf Phosphorgaben deutliche Tendenz zu fallen zeigen. Gewicht und Gesamt-N zeigen keine nennenswerte Schwankungen.

Versuch V (S. Tabelle 5)

Auch Tier 5 bekommt täglich 0,2 mg Phosphor subkutan an 5 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 mal vor, während und 5 mal nach den Injektionen wird der Rest-N-Gehalt des Blutes bestimmt. Der Versuch ergibt ebenfalls eine deutliche Rest-N-Erniedrigung. Analog der Rest-N-Erniedrigung sinkt auch der Gesamt-N etwas doch prozentual nicht so stark als der Rest-N.

Versuch VI (S. Tabelle 6)

Das Tier bekam täglich 1 mg Phosphor subkutan an 8 aufeinanderfolgenden Tagen, um die Wirkung größerer Dosen auf den Rest-N-Spiegel festzustellen. Wir sehen, daß auch höhere Dosen von Phosphor am Anfang eine Rest-N-Erniedrigung bewirken, bei wiederholten Dosen jedoch zeigt der Rest-N keine Tendenz mehr, zu sinken, der Gesamt-N zeigt keine verwertbaren Abweichungen, das Gewicht fällt allmählich etwas ab. Am 9. Tage bekam das Tier 5 mg Phosphor subkutan, verendete jedoch unerwarteterweise in der folgenden Nacht, ohne daß die Wirkung dieser hohen Dosis auf den Rest-N geprüft werden konnte. Der mikroskopische Befund der Leber ergab: Ziemlich hochgradige, fein- bis mitteltropfige diffuse Leberverfettung. Chronisch entzündliche Infiltrate im periportalen Bindegewebe. Niere: Geringe Verfettung der Harnkanälchen-Epithelien im Bereich des Nierenmarks.

Bei folgendem Kaninchen werden recht hohe Dosen gegeben 10,0 und 5,0 mg Phosphor. Kaninchen 7 bekommt 10,0 mg subkutan. Da anzunehmen ist, daß bei einer so hohen Dosis die Wirkung des Phosphors schon nach wenigen Stunden eintreten kann, wurden mehrmals am Tage Blutentnahmen gemacht. Wenn in folgenden Tabellen der Wert des Gesamtstickstoffes des öfteren fehlt, so liegt dies daran, daß oft das Blut, das aus den Ohrvenen zu bekommen war, gerade für die Rest-N-Bestimmung reichte, oder das Ohr für die nächste Blutentnahme geschont werden mußte. Da wir bei Kaninchen 9 und 10 mehrere Tage hintereinander, und zwar mehrmals täglich, verzichteten wir in diesem Falle von Anfang an auf die Bestimmung des Gesamt-N's.

Versuch VII (S. Tabelle 7)

Das Tier bekam 10 mg Phosphor pro Kg. Körpergewicht subkutan. Vor der Injektion wurde der Rest-N bestimmt, ebenfalls 3, 6 und 9 Stunden nach der Injektion. Sehr hohe Dosen Phosphor bewirken schon nach wenigen Stunden eine Rest-N-Erniedrigung, jedoch nach 9 Stunden hat der Rest-N steigende Tendenz. Etwa 10 Stunden nach der Injektion sitzt das Kaninchen zusammengekauert da und rührt die dargebotene Nahrung nicht an. Ungefähr 20 Stunden nach der Injektion verendete das Tier. Mikroskopischer Befund der Leber: Die Leberzellen sind in der Peripherie stark gequollen, ganz vereinzelt geringe Verfettung. Niere: In den kleinen Arterien blaßgefärbte, homogene Massen (Lipaemie).

Versuch VIII (S. Tabelle 8)

Bei Tier 8 bestimmten wir am Tage vor der ersten Injektion 5 mal den Rest-N-Gehalt des Blutes, um eine Übersicht über die normalen Rest-N-Schwankungen des Kaninchen zu bekommen. Bei diesem Tier wurde der Phosphor intravenös in Form von Phosphoröl injiziert. Am 28. 2. 33 bekommt es 2 mg Phosphor intravenös und danach wurde 4 mal am Tage der Rest-N bestimmt. Am 1. 3. 33 um 8 Uhr morgens bekommt es 5 mg intravenös und um 15 Uhr nochmals 3 mg. Dieses Kaninchen reagiert ebenfalls auf die erste Injektion prompt mit einer Rest-N-Erniedrigung. Die 2. Injektion zeigt denselben Erfolg. Die dritte Gabe jedoch bewirkt, daß der Rest-N-Gehalt auf sehr hohe Werte ansteigt. Am Abend des 1. 3. 33 sitzt das Kaninchen zusammengekauert da, rührt dargebotene Nah-

rung nicht an und zeigt ein leicht struppiges Fell. Da um 19 Uhr aus den Ohrvenen kein Blut zu bekommen ist, wird eine Herzpunktion vorgenommen. Im Anschluß an die Herzpunktion kommt das Tier ad exitum. Mikroskopischer Befund der Leber: Hochgradige mittel- bis großtropfige Verfettung, besonders ausgeprägt im Zentrum der Leberläppchen. In der Peripherie vakuläre Entartung des Leberparenchyms. Niere: Ziemlich reichliche, feintropfige Verfettung der Harnkanälchen-Epithelien, besonders der Harnkanälchen des Marks.

Versuch IX (S. Tabelle 9)

Auch bei Tier 9 wurde am Tage der ersten Phosphorinjektion die Rest-N-Bestimmung im Blute mehrmals vorgenommen. Am 10. 3. bekam das Tier 5 mg Phosphor intravenös. Auch aus dieser Tabelle ist zunächst ein deutliches Sinken des Rest-N aber schon nach kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen weit über normale Werte zu ersehen. Am 13. 3. zeigt das Tier beschleunigte Atmung, leicht struppiges Fell und rührt die Nahrung nicht an. Da aus den Ohrvenen kein Blut zu bekommen ist, wird Herzpunktion vorgenommen, anschließend kommt das Tier ad exitum.

Versuch X (S. Tabelle 10)

Bei Kaninchen 10 wurde genau so vorgegangen wie bei Tier 9. Es bekam ebenfalls 5 mg Phosphor intravenös. In der Nacht vom 12. auf 13. 3. verendete es. Die Tabelle zeigt nach Phosphorgaben Absinken des Rest-N-Gehaltes.

Als Ergebnis dieser hier angeführten Versuche ist folgendes festzustellen:

In 10 angestellten Versuchen sehen wir bei 9 Tieren eine deutliche Rest-N-Erniedrigung nach Phosphorgaben über 0,1 mg pro Kg. Körpergewicht.

Dem Rest-N-Sinken folgte bei kleinen Dosen ein Wiederansteigen auf normale Werte.

Sehr hohe Dosen bewirkten nach anfänglichem Sinken des Rest-N-Gehaltes im Blut ein Ansteigen weit über normale Werte.

Wie ist nun das eigentliche Verhalten des Rest-N zu deuten; und wo sind die Ursachen zu suchen?

Aus der Literatur geht ja eindeutig hervor, daß Ph.-Dosen, die wir in unseren Versuchen verwendeten, zu einer Herabsetzung der Oxydationsprozesse führen. Wir verweisen noch einmal auf die anfangs angeführten Arbeiten Hildebrandts und Nishiura's, aus deren gasanalytischen Versuchen bei Säugetieren unter dem Einfluß von Ph. in den von uns gebrauchten Dosen hervorgeht, daß die Oxydationsprozesse gehemmt werden. Weiterhin steht fest, daß geringe Herabsetzung der Oxydationsprozesse einen Stoffansatz zur Folge hat. Gleichzeitig ist nicht zu bestreiten, daß die gefundene Rest-N-Verminderung hiermit ursächlich im Zusammenhang steht. Es kann ein Absinken des Rest-N nur statthaben, wenn entweder in der Niere mehr N-haltige Stoffe ausgeschieden werden als es normalerweise der Fall ist oder wenn die Nachfrage nach N-haltigen Stoffen von Seiten des Gewebes durch vermehrten Stoffansatz bei Oxydationshemmung größer wird. Eine Steigerung der Diurese nach Phosphorgaben wurde nie beobachtet, und in den Fällen geringerer Dosen konnte eine Nierenschädigung aufgrund der Obduktion ausgeschlossen werden. Wenn nun dem Blut die im Rest-N erfaßten N-haltigen Stoffe weder in geringerem Maße auf dem Nahrungswege zugeführt werden — was durch die gleichbleibende Rübenkost gewährleistet erscheint — noch in höherem Maße auf dem Wege durch die Nieren entzogen werden, so ist daraus unbedingt der Schluß zu ziehen, daß nur eine Änderung der Eiweißstoffwechselverhältnisse die Verringerung des Rest-N bewirken kann. Da wir nun oben feststellten, daß man bei Verabreichung von 0,2—0,4 mg Ph. pro Kg. Körpergewicht eine Oxydationshemmung konstatiert hat und weiter feststeht, daß in diesem Falle Stoffansatz die Folge ist, so ist zu erwarten, daß der Rest-N-gehalt des Blutes zurückgeht und umgekehrt zu schließen, daß der verminderte Rest-N-Gehalt nach Phosphorgaben auf einen verminderten Abbau an Eiweißstoffen zu beziehen ist. Denn die Eiweißzufuhr bleibt ja konstant, und nach Aussetzen der Ph.-Gaben stellt sich von selbst ein normaler Rest-N-Gehalt des Blutes wieder her. Es ist anzunehmen, daß die Änderung des Eiweißstoffwechsels verschiedene Wege gehen kann, und es ist für die Entscheidung der Frage, ob der Rest-N-Gehalt des Blutes ursächlich mit der Oxydationshemmung im Zusammenhang steht, unwesentlich, auf welchem Wege die Verminderung statthaft. So könnte vor allem nämlich nicht nur durch eine Herabsetzung der Abbauvorgänge, sondern auch durch nachträg-

lichen kompensierenden Entzug von seiten des Gewebes bei gesteigerter Eiweißnachfrage von im Blut in Form des Rest-N enthaltenen Baustoffen bestehen.

Es ist ausdrücklich festzustellen, daß Dosen von 0,2—0,4 mg Phosphor, wie sie in den ersten 5 Tierversuchen verwendet wurden, nicht zu toxischen Schädigungen geführt haben. Denn der Obduktionsbefund ergab keine, beziehungsweise ganz geringfügige Veränderung selbst der empfindlichsten Organe. Die ersten 5 Tiere zeigen nach anfänglichem Sinken des Rest-N-Gehaltes eine Wiederherstellung normalen Rest-N-Gehaltes im Blut, d. h. eine Rückkehr zu gesunden Stoffwechselverhältnissen, ohne daß etwa eine vorübergehende Steigerung, d. h. eine Ueberschwemmung mit N-haltigen Produkten eines Gewebszerfalles, festzustellen gewesen wäre.

Ganz anders steht es mit den Tieren, die mit höheren Dosen behandelt wurden.

Zwar war auch hier anfänglich ein Absinken der Rest-N-Kurve bemerkbar, und der Zustand einer deutlichen Verminderung war schon nach wenigen Stunden erreicht. Bald danach folgte aber wieder ein Ansteigen der Werte, aber im Gegensatz zu den mit geringeren Dosen behandelten Tieren machte das Ansteigen nicht bei der Norm halt, sondern stieg rasch auf hoch über normale Werte an. Wie ist diese Biphasität der Rest-N-Kurve zu erklären? Wir dürfen in diesen Fällen für die erste Phase annehmen, daß es sich um analogisch Verhalten der Kurven unserer vorhergehend besprochenen Fälle handelt, daß also trotz Verabreichung einer höheren Dosis, diese anfänglich nicht voll zur Wirkung kommen und dann einen Zustand schaffen, in dem durch Verminderung der Oxydation ein Absinken der Rest-N-Werte statt hat. Während der Dauer dieses Zustandes war den Kaninchen eine Änderung ihres Allgemeinbefindens anzumerken.

In der zweiten Phase muß es sich im Gegensatz zu den fünf ersten Versuchen wegen der Verabreichung höherer Dosen um eine gesteigerte Wirkung des einverleibten Phosphors handeln. Die Tiere zeigten auch äußerlich Erscheinungen einer schweren Intoxikation, sie waren apathisch und hatten ein struppiges Fell. Während dieses Zustandes steigt nun überraschend schnell die Kurve des Rest-N auf weit über normale Werte und stieg auch ständig so lange, bis der Exitus das Tier der weiteren Beobachtung entzog. Man muß analog den mit minderen Dosen Phosphors behandelnden Fällen annehmen,

daß hier eine in noch höherem Maße stattfindende Oxydationsverminderung an der andersartigen Entwicklung der Vergiftung Schuld ist. Eine gesteigerte Oxydationsverminderung bewirkt aber in allen Fällen ein Gewebszerfall, nicht einen weiteren Gewebsansatz. Gewebe zerfällt natürlich nicht regellos überall, sondern ergreift zunächst die Organe, die am empfindlichsten sind. Die Obduktion ergab vor allem eine Leber- und Nierenschädigung. Die Nierenschädigung allein vermag allerdings eine Erhöhung der Rest-N-Werte zu bewirken. Jedoch ist das rasche Ansteigen der Kurve nicht allein durch eine selbst schwere Nierenschädigung zu erklären — und es handelt sich in unseren Fällen laut Obduktion sogar nicht einmal um schwere Schädigungen, und es ist zu bedenken, daß eine Retention und nachfolgendes Ansteigen der Kurve deswegen langsamer vorsich gehen müßte, weil ja unternormale Werte des Rest-N vorher konstatiert wurden. Es muß deshalb angenommen werden, daß dem Blut N-haltige Abbaustoffe durch raschen Zerfall aus anderen Geweben zugeführt werden und das bedeutet, daß aus dem Ansteigen der Rest-N-Werte im Blut in unseren Fällen schwerster Phosphorvergiftung auf Gewebszerfall infolge gesteigerter Oxydationshemmung geschlossen werden muß.

Offen bleibt uns noch die Frage, auf welcher Weise der Phosphor oxydationshemmend wirkt. Es bleibt noch zu erforschen, ob der Phosphor am Zellkomplexe selber angreift, oder ob er die Fermente (Per-Oxydasen, Oxydasen, Katalasen), die doch bei den biologischen Oxadationsprozessen eine sehr große Rolle spielen, inaktiviert; oder ob der Phosphor selbst auf die Desamidierungsvorgänge, sei es durch Sauerstoffentzug bei der oxydativen Desamidierung oder sei es durch Inanspruchnahme der Rezeptoren für den aktivierten Wasserstoff bei der hydrolytischen Desamidierung einwirkt. Wir denken hierbei an bekannte Vorgänge, wie etwa bei der Cyanvergiftung, bei der die Wasserstoffträger (Glutathionen usw.) inaktiviert werden. Sollte W a r b u r g Recht behalten, daß es ein Atmungsferment gibt, liegt der Gedanke nahe, ob nicht der Phosphor einen starken Einfluß in Form einer Inaktivierung jenes Ferments ausübt. Sehen wir doch gerade aus den Arbeiten Hildebrandt und Nishiura's bei größeren Phosphorgaben eine Einschränkung des Gasstoffwechsels eintreten. Wir können die Ursache hierfür nicht in einer Verminderung der Sauerstoffträger suchen, da ja die Erythrozytenzahl auf

Grund der Versuche von Tausig normal liegen, eher noch etwas in die Höhe gehen. In dieser Richtung weiter zu kommen, ist die Aufgabe der Forschung über die Phosphoreinwirkung auf den Organismus.

Immerhin glauben wir aus dem, was bisher über das Verhalten des Reststickstoffes im Blute bei Intoxikation mit oxydationshemmenden Giften durch unsere Versuche festgestellt werden konnte, einige für die Therapie und Prognose derartiger Vergiftungen wesentliche Schlüsse ziehen zu können. Wir glauben insbesondere, daß der Rest-N-Erniedrigung mehr Bedeutung beigemessen werden darf, da sie evtl. als ein Frühsymptom bei irgendwelchen leichteren Intoxikationen, hervorgerufen durch oxydationshemmende Gifte, angesehen werden kann. Auch in Bezug auf Prognose und Therapie der Intoxikation könnte die Rest-N-Erniedrigung gute Anhaltspunkte geben. Ein Sinken der Werte würde zeigen, daß noch Stoff angesetzt wird, daß die Schädigung noch gering ist, ein Steigen des Rest-N im Blut jedoch, daß Gewebszerfall oder gleichzeitig eine Nierenschädigung vorliegt.

Zusammenfassung:

Kleine Phosphorgaben von 0,2—1,0 mg führen zu einer Rest-N-Erniedrigung, der kein Ansteigen über normale Werte folgt. Phosphorgaben über 1,0 mg — 10,0 mg geht der starken Rest-N-Erhöhung eine Rest-N-Erniedrigung voran.

—o-§-o—

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Voit spreche ich für die freundliche Ueberlassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Herrn Privatdozent Dr. Büttner danke ich für die Unterstützung und Beratung bei der Arbeit.

Tabelle I.

Datum	Zeit der Blutentn.	Dosis pro Kg. Körpergewicht Zeit der Injekt.		Rest N mg %	Gesamt N mg	Gewicht gr.
17. 1.	9 Uhr	—		52 mg %	2350	2640
18. 1.	"	—		52,5	2464	2600
19. 1.	"	9.30	0,2	42,5	2380	2650
20. 1.	"	9.30	0,2	49,5	2310	—
21. 1.	"	9 30	0,2	33,0	2248	2680
23. 1.	"	9.30	0,2	35	2108	2700
24. 1.	"	9,30	0,2	31,0	2204	2825
25. 1.	"	9.30	0,2	35,0	1980	2680
26. 1.	"	—	—	16,5	2201	—
27. 1.	"	—	—	39,0	2360	2635
30. 1.	"	—	—	44,5	1977	2720
1. 2.	"	—	—	41,5	2260	2545
3. 2.	"	—	—	51,0	1988	2680
6. 2.	"	—	—	46,5	2218	2640

Tabelle II.

Datum	Zeit der Blutentn.	Dosis pro Kg. Körpergewicht Zeit der Injekt.		Rest N mg %	Gesamt N mg	Gewicht gr.
19. 1.	9 10	—		44,0	2296	2750
20. 1.	"	—		40,0	2327	2800
21. 1.	"	9.40	0,3	—	—	—
23. 1.	"	9.40	0,3	27,5	2350	2730
24. 1.	"	9.40	0,3	24,5	2220	2810
25. 1.	"	9.40	0,3	36,5	1969	2850
26. 1.	"	9.40	0,3	29,5	2229	—
27. 1.	"	—	—	23,5	2192	2730
30. 1.	"	—	—	42,5	2058	2910
1. 2.	"	—	—	29,5	2422	2720
3. 2.	"	—	—	44,0	—	2820
6. 2.	"	—	—	41,0	2156	2825
24. 2.	"	—	—	37,0	2240	2800

Tabelle III

Datum	Zeit der Blutentn.	Dosis pro kg Körpergewicht Zeit d. Injekt.		Rest N mg %	Gesamt N mg	Gewicht gr.
23. 1.	9.20 Uhr	9.50	0,4	42,5	2064	2750
24. 1.	"	9.50	0,4	31,0	2282	2730
25. 1.	"	9.50	0,4	32,0	2173	2750
26. 1.	"	9.50	0,4	21,0	2186	—
27. 1.	"	—	—	19,5	2298	2675
30. 1.	"	—	—	45,0	2276	2840
1. 2.	"	—	—	33,0	2436	2815
3. 2.	"	—	—	38,5	2478	2750
6. 2.	"	—	—	38,0	2520	2730

Tabelle IV

8. 2.	9 Uhr	—	—	40,0	—	1930
10. 2.	"	—	—	44,0	—	1760
13. 2.	"	9.30	0,2	41,5	2246	1720
14. 2.	"	9.30	0,2	35,0	1954	1820
15. 2.	"	9.30	0,2	28,0	2114	1770
16. 2.	"	9.30	0,2	24,4	2030	1810
17. 2.	"	9.30	0,2	23,0	—	1850
18. 2.	"	—	—	27,0	2268	1860
20. 2.	"	—	—	42,0	—	1620
21. 2.	"	—	—	39,0	—	1870
24. 2.	"	—	—	39,0	1876	1790
27. 2.	"	—	—	40,0	1946	—
25. 2.	"	—	—	37,5	—	1790

Tabelle V.

Datum	Zeit der Blutentn.	Dosis pro kg Körpergewicht Zeit d. Injekt.		Rest N mg %	Gesamt N mg	Gewicht gr.
8. 2.	9.10	—	—	37	—	2125
13. 2.	"	9.40	0,2	36,5	2268	1930
14. 2.	"	9.40	0,2	25,5	2100	2140
15. 2.	"	9.40	0,2	29	2044	2020
16. 2.	"	9.40	0,2	27	1870	2040
17. 2.	"	9.40	0,2	21,5	1944	2145
18. 2.	"	—	—	24,5	1960	2151
20. 2.	"	—	—	39	—	1920
21. 2.	"	—	—	43,5	1960	2230
24. 2.	"	—	—	35	1946	2050
25. 2.	"	—	—	37	—	2090
27. 2.	"	—	—	38	2058	2160

Tabelle VI.

8. 2.	9.20	—	—	39,5	—	1840
10. 2.	"	—	—	48,5	—	1620
13. 2.	"	9.50	1,0	48	2198	1650
14. 2.	"	9.50	1,0	21,0	1977	1720
15. 2.	"	9.50	1,0	21	2030	1700
16. 2.	"	9.50	1,0	19	1834	1680
17. 2.	"	9.50	1,0	20	1978	1730
18. 2.	"	9.50	1,0	53,5	2016	1770
20. 2.	"	9.50	1,0	51	—	1680
21. 2.	"	9.50	1,0	45	1946	1720
22. 2.	"	9.50	5,0	50	1960	1730

Tabelle VII.

Datum	Zeit der Blutentn.	Dosis pro kg Körpergewicht Zeit d. Injekt.		Rest N mg %	Gesamt N mg	Gewicht gr.
2.3 2.	9 Uhr	9.15	10,0	42	2321	1450
	12 „	—	—	29	1974	—
	15 „			21	—	—
	18 „			49,5	2114	—

Tabelle VIII.

27. 2.	8 Uhr	—	—	60	1974	1840
	10 „	—	—	57	1960	—
	12 „	—	—	51	1904	—
	15 „	—	—	53	—	—
	19 „	—	—	55	—	—
28. 2.	8 „	8.15	2,0	49	1988	1750
	10 „	—	—	21	1792	—
	12 „	—	—	24	—	—
	15 „	—	—	20	1848	—
	18 „	—	—	25	1764	—
1. 3.	8 „	8 20	5,0	51	—	1745
	10 „	—	—	38	—	—
	12 „	—	—	21	—	—
	15 „	15.30	3,0	56	—	—
	19 „	—	—	91	—	—
2. 3.	9 „	—	—	130	—	—

Tabelle IX

Datum	Zeit der Blutentn.	Dosis pro Kg. Körpergewicht Zeit der Injekt.		Rest N mg %	Gesamt N mg	Gewicht gr.
9. 3.	9 Uhr	—	—	37	—	1990
	11 „	—	—	32	—	—
	13 „	—	—	33	—	—
	16 „	—	—	36	—	—
10. 3.	9 „	9.30	5,0	38	—	1830
	11 „	—	—	29	—	—
	13 „	—	—	21,5	—	—
	16 „	—	—	26	—	—
11. 3.	9 „	—	—	45	—	1800
13. 3.	9 „	—	—	90	—	—

Tabelle X.

9. 3.	9.15	—	—	42	—	2070
	11.15	—	—	39,5	—	—
	13.15	—	—	38,0	—	—
	16.15	—	—	41,0	—	—
10. 3.	9.15	9 30	5,0	44,0	—	1980
	11.15	—	—	35	—	—
	13.15	—	—	19	—	—
	16.15	—	—	42	—	—
11. 3.	9.15	—	—	43	—	1950

Lebenslauf.

Ich, Wilhelm Ohnacker, Sohn des Dr. med. H. Ohnacker, wurde am 27. 11. 1907 in Wald-Uelversheim geboren. Von Ostern 1914 bis November 1914 besuchte ich die Volksschule zu Wald-Uelversheim, von November 1914 bis November 1918 das Gymnasium zu Kiel, von November 1918 bis Ostern 1923 die Realschule zu Oppenheim und von Ostern 1923 bis Ostern 1927 das Realgymnasium zu Mainz. Ostern 1927 bestand ich am Realgymnasium zu Mainz das Maturum. Ich studierte Medizin und zwar die vorklinischen Semester in Gießen, wo ich im Frühjahr 1930 die ärztliche Vorprüfung bestand. In meinen klinischen Semestern studierte ich S. S. 1930 in Wien, die restlichen 4 Semester in Gießen. Am 16. 12. 1932 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung in Gießen. Seit dieser Zeit bin ich als Medizinalpraktikant an der Med. Univ. Klinik Gießen tätig.

Literatur-Verzeichnis.

1. Büttner: Zeitschr. für die ges. experimentelle Medizin 1933.
2. Schultze und Trieß: Charité Analen 15
3. Fränkel u. Röhmann: Zeitschr. f. physiologische Chemie IV S. 439
4. Tausig: Archiv für experimetelle Pathologie u. Pharmakologie Bd. XXX/161
5. Hauser: „ „ „ Pathologie u. Pharm. Bd. 36/165
6. Porges u. Pribram „ „ „ „ 59/20
7. Rettig: „ „ „ „ „ 70/345
8. Frank u. Isac: „ „ „ „ „ 64/274
9. Nishiura: „ „ „ „ „ 101/152
10. Hildebrandt u. Nishiura: „ „ „ „ 101/161
11. Engel: „ „ „ „ 102/302
12. Seel: „ „ „ „ 127/212
13. Bang: Biochemische Zeitschr. Bd. 72/166
14. Glaubitz: Zeitschr. f. d. gesamte expermimentelle Medizin Bd. 25/230
15. Löwe: Deutsche Med. Wochenschr. 1923 Bd. 2/463